

DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN MÉTODO ANALÍTICO POR ESPECTROFOTOMETRÍA APLICABLE AL CONTROL DE LA CALIDAD DEL ALBENDAZOL 200 MG/5 ML, POLVO PARA SUSPENSIÓN

María Teresa Herrera Santi¹, Caridad Margarita García Peña^{2*}, Duznay Pérez Valdés³, Vivian Martínez Espinosa⁴, Yania Suárez Pérez⁵, Oscar García Pulpeiro⁶

¹Empresa Farmacéutica Roberto Escudero, Cuba

²Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos, Cuba

³Entidad Comercializadora de Medicamentos, La Habana, Cuba.

⁴Centro de Investigación y Desarrollo de Medicamentos, Cuba

⁵Instituto de Farmacia y Alimentos (IFAL). Universidad de la Habana, Cuba

⁶Empresa Farmacéutica Roberto Escudero, La Habana, Cuba

*Email: caridadgp@infomed.sld.cu; caridad.garcia@cidem.cu

RESUMEN

El albendazol polvo para suspensión oral es un antiparasitario utilizado para el tratamiento de infecciones intestinales. Este producto se desarrolla en la UEB Polvos para suspensiones orales de la Empresa Laboratorio Farmacéutico Roberto Escudero. En el presente trabajo se desarrolló un método, por espectrofotometría UV, para el control de la calidad del producto terminado. La validación se realizó teniendo en cuenta la metodología establecida por el organismo regulador en Cuba. Se analizaron los parámetros de linealidad, exactitud, precisión y especificidad en el rango de 100 a 300 mg / 5 mL lo que representó del 50 al 150% del ingrediente farmacéuticamente activo (IFA) en el producto terminado. Los resultados de la validación fueron satisfactorios ya que se logró el cumplimiento de todos los criterios de aceptación y la ausencia de interferencias de los restantes componentes de la matriz. Se realizó una comparación estadística entre los resultados obtenidos por el método desarrollado y los obtenidos por el método oficial en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 36), lo que demostró que no existieron diferencias significativas, por lo que se propuso el método para el control de la calidad.

Palabras clave: albendazol, polvo para suspensión, espectrofotometría, validación, control de la calidad

DEVELOPMENT AND VALIDATION OF AN ANALYTICAL METHODS BY SPECTROPHOTOMETRY APPLICABLE TO THE QUALITY CONTROL OF ALBENDAZOLE 200 MG/5 ML, POWDER FOR SUSPENSION

Abstract

The albendazole powder for oral suspension is an antiparasitic used for the treatment of intestinal infections. This product is developed in the UEB Powders for oral suspensions of the Pharmaceutical Laboratory Roberto Escudero. In the present work a method was developed, by UV spectrophotometry, to quality control of the finished product. The validation was done taking into account the methodology established by the regulatory body in Cuba. The parameters of linearity, accuracy, precision and specificity were analyzed in the range of 100 to 300 mg / 5 mL which represented 50 to 150% of the pharmaceutically active ingredient (IFA) in the finished product. The results of the validation were satisfactory, since all the acceptance criteria and the absence of interference of the remaining components of the matrix were achieved. A statistical comparison was made between the results obtained by the method developed and those obtained by the official method in the United States Pharmacopoeia (USP 36), which showed that there were no significant differences, so the method for the quality control.

Keywords: albendazole, powder for suspension, spectrophotometry, validation, quality control.

INTRODUCCIÓN

El albendazol es un antiparasitario que integra la lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (1,2), perteneciente al grupo de los bencimidazoles. Posee tanto acción local como sistémica. Se aprobó para su uso en humanos, en 1982, bajo el nombre comercial de Zentel. Dicho compuesto muestra actividad larvicida, ovicida y vermícida, y se cree ejerce el efecto antihelmíntico inhibiendo la polimerización de la tubulina. Esto causa la disrupción del metabolismo del helminto, incluyendo la disminución de energía, que inmoviliza y después mata el helminto sensible(3).De acuerdo con el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS), el albendazol es un fármaco de clase II (baja solubilidad/alta permeabilidad) (4,5).

El control y garantía de calidad en la industria farmacéutica establece procedimientos normalizados de trabajo que aseguran que el medicamento sea útil para los fines de salud propuestos. Estos incluyen determinaciones cuantitativas del ingrediente farmacéuticamente activo (IFA) como propiedades físicas y químicas de los preparados farmacéuticos (6).

Actualmente en Cuba, por razones económicas, no todas las empresas farmacéuticas cuentan con el equipamiento necesario que algunas técnicas modernas exigen para el análisis de productos

terminados. Es por ello que los laboratorios nacionales tienen que desarrollar otros métodos de análisis que sean rápidos, seguros, confiables y económicos.

En la Unidad Empresarial de Base perteneciente a la Empresa Laboratorio Farmacéutico Roberto Escudero se desarrolla el producto albendazol, polvo para suspensión oral (pso) con el objetivo de disponer de una formulación para ser administrada en forma líquida en niños, ancianos o personas encamadas con dificultades en la deglución. Para el estudio de la estabilidad química del producto, se propone la aplicación de la Cromatografía Líquida de Alta Resolución (CLAR) que es el método reportado en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 36)(7). En el anexo I: Buenas Prácticas de Laboratorio: Validación de Métodos Analíticos del Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), se plantea en la categorización de los métodos analíticos los “métodos desarrollados en el laboratorio” como opción alternativa a los métodos normalizados y estandarizados (8). Estos métodos son muy utilizados en la industria farmacéutica para el control de la calidad y la liberación de los lotes debido a que son rápidos y sencillos. Otra razón de importancia es la limitada disponibilidad los equipos de (CLAR), situación que también se presenta en UEB Polvos para suspensiones orales de la Empresa Laboratorio Farmacéutico Roberto Escudero.

Los objetivos del presente trabajo consistieron en desarrollar y validar un método por espectrofotometría UV para el control de calidad del albendazol, pso que resulte válido según regulaciones vigentes; y comparar estadísticamente los resultados obtenidos al aplicar el método desarrollado por espectrofotometría y el establecido por Cromatografía líquida de alta resolución.

MATERIALES Y MÉTODOS

La sustancia de referencia química de albendazol, lote No. 15001, fue suministrada por el departamento de materiales de referencia del Centro de investigación y Desarrollo de Medicamentos (CIDEM), con una pureza de un 99,7 %. La muestra de albendazol, 200 mg / 5 mL polvo para suspensión empleada en el estudio de validación correspondió al lote 15002, fabricada en la empresa Roberto Escudero, el cual cumplió con las especificaciones de calidad establecidas para el control de la calidad del producto terminado.

Todos los reactivos utilizados fueron de calidad analítica, procedentes de la Riedel –de Haen (España).

Desarrollo del método

Para el desarrollo del método se utilizó como referencia el ensayo de identificación por UV de albendazol en la suspensión oral mostrada en las monografías de la Farmacopea de los Estados Unidos, USP 36 (7) y la Farmacopea Británica, BP2013 (9).

Se realizaron modificaciones al método para poder utilizarlo en la determinación de contenido del IFA en el polvo para suspensión oral (pso) de producción nacional como método para el control de la calidad del producto terminado. Las modificaciones realizadas fueron, cambios: en el alcance del método: de uso cualitativo a cuantitativo y en la toma de la muestra: debido a modificaciones en la composición de la matriz pso, ya que el método de origen parte de la suspensión y no del pso.

El procedimiento desarrollado se describe a continuación:

Preparación de la muestra

Se pesaron con precisión aproximadamente 230 mg de albendazol pso en un vaso precipitado de 100 mL de capacidad y se disolvieron con solución de metanol – ácido clorhídrico (99:1). Se trasvasó hacia un matraz aforado de 100 mL y se completó a volumen con la misma solución. De esta forma se obtuvo la Solución “A”; que contenía 1mg/mL de albendazol.

Se filtró la solución A por papel de filtración hasta transparencia y se transfirió 1 mL de la solución “A” filtrada a un volumétrico de 100 mL. Luego se diluyó con hidróxido de sodio 0,1 mol/L hasta completar el volumen. De esta forma se obtuvo la solución de la muestra (Sm) equivalente a 0,01mg/mL de albendazol.

Preparación de la solución de referencia química

Se pesaron con exactitud 25 mg de albendazol sustancia de referencia química y se disolvió con solución de metanol – ácido clorhídrico (99:1). Luego se trasvasó hacia un matraz aforado de 25 mL y se completó a volumen con la misma solución (Solución “B”; concentración 1mg/mL de Albendazol). Luego se transfirió 1 mL de la solución “B” a un matraz aforado de 100 mL y se diluyó con Hidróxido de Sodio 0,1 mol/L hasta completar el volumen obteniéndose la solución de referencia (SR) de concentración 0,01mg/mL.

Determinación espectrofotométrica

Se leyeron en el espectrofotómetro a 308 nm las soluciones SR y Sm, usando como solución de compensación hidróxido de sodio 0,1 mol/L. Las lecturas se realizaron en el espectrofotómetro Jasco V-630, el cual se encontraba calibrado y apto para el uso.

Validación del método analítico

La validación se realizó según la metodología reflejada en el Anexo I: Buenas Prácticas de Laboratorio: Validación de Métodos Analíticos del CECMED (8). Los parámetros seleccionados se correspondieron con el uso previsto para el método desarrollado en este trabajo: determinación del contenido de albendazol en la suspensión (7,8).

Para el procesamiento estadístico de los resultados se empleó el programa STATGRAPHICS Plus versión 5.1.

A continuación se describen los experimentos y criterios de aceptación aplicados en la evaluación de cada parámetro analizado:

Linealidad

Para evaluar la linealidad se preparó una curva de calibración. En este caso se utilizó el modelo de cinco concentraciones crecientes de analito que se analizaron por triplicado tanto para la linealidad del sistema, como para la linealidad del método. La linealidad se desarrolló en un rango que abarcó entre 100 a 300 mg / 5 mL, lo que representó el 50 - 150 % de la concentración del IFA.

Se determinó la ecuación de la recta aplicando regresión lineal y se consideraron los criterios de prueba de linealidad y proporcionalidad.

Criterios: ecuación de la recta ($Y = b X + a$); coeficiente de correlación lineal ($r \geq 0,9990$); coeficiente de determinación ($r^2 \geq 0,9800$); coeficiente de variación de los factores de respuesta ($CV_f \leq 5,0 \%$); desviación estándar relativa de la pendiente ($S_b \text{ rel}(\%) \leq 2,0 \%$); límites de confianza del intercepto ($a \pm t S_a$; a incluye al cero para $p = 0,05$ y $n-2$ grados de libertad); significación estadística del intercepto, prueba de t de Student ($t_{\text{experimental}} \leq t_{\text{tabulada}}$).

Exactitud

Para la evaluación de este parámetro se utilizó el diseño de análisis por triplicado a tres concentraciones (alta, media y baja) dentro del rango establecido, utilizando placebos cargados y se determinó el porcentaje de recuperación, la desviación estándar y el coeficiente de variación.

Para determinar si el factor concentración tenía alguna influencia en los resultados, se utilizó el prueba de igualdad de varianzas, en este caso la prueba de G de Cochran representado por la letra G. La prueba de t Student se utilizó para determinar si existían diferencias significativas entre la recuperación media obtenida y el 100%.

Criterios: % de recuperación (97,0 – 103,0 %); límite de confianza ($x \pm t S_x$ (debe incluir el 100%); coeficiente de variación ($CV \leq 3,0 \%$); prueba G de Cochran ($G_{\text{exp.}} \leq G_{\text{tab.}}(n=3, k=3, \alpha=0,05)$); prueba de t Student ($t_{\text{exp.}} \leq t_{\text{tab.}}(\alpha= 0,05)$).

Precisión

La **repetibilidad** se realizó por el método de 10 repeticiones a la concentración de 100 % utilizando muestras reales del lote 15003 y se determinó el coeficiente de variación.

El estudio de **precisión intermedia**, se realizó por dos analistas diferentes, en tres diferentes días, reflejando las condiciones reales dentro del laboratorio. Para el análisis se utilizaron los resultados obtenidos a partir de la aplicación del método sobre la misma muestra a la concentración de 100 %.

Se aplicaron las pruebas de Fisher (F) y de t de Student (t) para determinar si existían diferencias significativas entre los resultados al variar las condiciones de análisis (8).

Criterios: repetibilidad ($CV \leq 3,0 \%$); precisión intermedia ($CV \leq 3,0 \%$; $F_{\text{experimental}} \leq F_{\text{taulada}}$; $t_{\text{experimental}} \leq t_{\text{tabulada}}$)

Especificidad

Para el estudio de especificidad se analizaron por triplicado la SR de albendazol, el placebo y muestras del producto terminado (Sm). Se realizaron los espectros de absorción al UV de las muestras de producto terminado, placebo y SR, desde 275 a 340 nm y se compararon los resultados cualitativamente.

Criterios: Los espectros de absorción de la SR y del albendazol en el producto terminado (Sm) deben ser similares. El placebo no debe absorber en el rango de longitudes de onda de interés analítico para el albendazol.

Comparación estadística entre el método Espectrofotométrico UV desarrollado y el método de referencia por CLAR

Se realizaron análisis por sextuplicado de muestras procedentes del lote 15003 del producto terminado, empleando ambos métodos analíticos, el desarrollado por espectrofotometría UV y el método oficial en la USP 36 (7) por CLAR. Se calculó la media (X_m), la desviación estándar (DS) y el coeficiente de variación (CV) en cada caso. Para métodos cromatográficos el CV debe ser menor o igual que 2,0 %, mientras que para los espectrofotométricos debe ser menor o igual que 3,0 %, Posteriormente se realizó la comparación estadística de las medias con la prueba t de Student para determinar si existían diferencias significativas entre los métodos. Se estableció como criterio de aceptación que el valor de t experimental debe ser menor que el valor de t tabulada para un 95 % de confianza. Esta comparación se realizó con el objetivo de poder utilizar indistintamente los dos métodos para el control de calidad del producto terminado.

RESULTADOS

En la tabla 1, se reportan los resultados del procesamiento estadístico de los datos de la linealidad.

Tabla 1. Estudio de linealidad

Parámetros	Límites	Resultados para linealidad del sistema	Resultados para linealidad del método
Ecuación de la recta	$Y = bX + a$	$Y = 0,998X + 0,458$	$Y = 0,999X + 0,526$
Coeficiente de correlación	$r \geq 0,9990$	0,9999	0,9999
Coeficiente de determinación	$r^2 \geq 0,9800$	0,9998	0,9997
Prueba de Linealidad			

Coeficiente de variación de factores de respuesta	$CV_f \leq 5,0 \%$	0,683	0,802
Desviación estándar relativa de la pendiente	S b rel $\leq 2,0 \%$	0,401 %	0,551 %
Significación estadística de la varianza de la pendiente	t exp > t tab (g.l =13; $\alpha = 0,05$)	t exp= 249,358 t tab=2,16	t exp= 181,46 t tab=2,16
Prueba de proporcionalidad			
Significación estadística de la varianza del intercepto	t exp < t tab (g.l =13; $\alpha = 0,05$)	t exp = 1,079 t tab=2,16 Intercepto no significativo	t exp = 0,901 t tab=2,16 Intercepto no significativo
Intervalo de confianza del intercepto	$a \pm t S_a$ Debe de incluir al cero para $p = 0,05$	-5,76 x10-8 a 0,91 Incluye el cero	-0,274x10-6 a 1,052 Incluye el cero

En la tabla 2, se muestran los resultados de la exactitud.

Tabla 2. Estudio de exactitud

Parámetros		Resultados (%)		Límites
50%		100%		150%
% de Recuperación	100,28	99,95	99,74	97,0 – 103,0
	99,55	101,26		100,42
	100,69	100,47		99,978
Recuperación media (%) (n= 9)		100,261		97,0 – 103,0
Desviación estándar (%)		0,527		-
Coeficiente de variación (%)		0,526		$\leq 3,0$
Prueba de Cochran		G exp.= 0,693 G tab. (0,05;3;3) = 0,87		G exp < G tab
Prueba T student		texp =0.495 t tab.(8. 0, 05) = 2,3		texp. \leq ttab.

Los resultados de la repetibilidad, se observan en la tabla 3.

Tabla 3. Estudio de repetibilidad

Parámetros	Resultados (mg/5 mL)	
Concentración teórica: 100%	199,45	198,91
201,93	199,69	
199,35	200,77	
199,47	199,63	
199,21	199,41	
Promedio (mg/5 mL)	199,78	
Desviación Estándar (mg/5 mL)	0,89	
Coficiente de variación (%)	0,45	

Mientras que en la tabla 4, se reportan los resultados del procesamiento estadístico de los datos obtenidos en el estudio de precisión intermedia.

Tabla 4. Procesamiento estadístico de los datos del estudio de precisión intermedia

Parámetros	Resultados					Límites
	Analista 1	Analista 2	Día 1	Día 2	Día 3	
CV (%)	0,471	0,651	0,579	0,706	0,262	$CV \leq 3,0 \%$
Prueba de significación de Fischer	Por analista [F tab. (8/8; 0,05) = 3,44]		Por días [F tab.(5/5; 0,05) = 5,05]			F exp. \leq F tab.
			Día 1-2	Día 2-3	Día 3-1	
F calculado	2,381		1,472	2,354	1,598	
Prueba de significación de Student	Por analista [F tab. (16; 0,05) = 2,12]		Por días [t tab.(10; 0,05) = 2,22]			t exp. \leq t tab.
			Día 1-2	Día 2-3	Día 3-1	
t calculado	0,944		0,227	0,814	0,219	

En la figura 1, se muestran los resultados del estudio de especificidad del método.

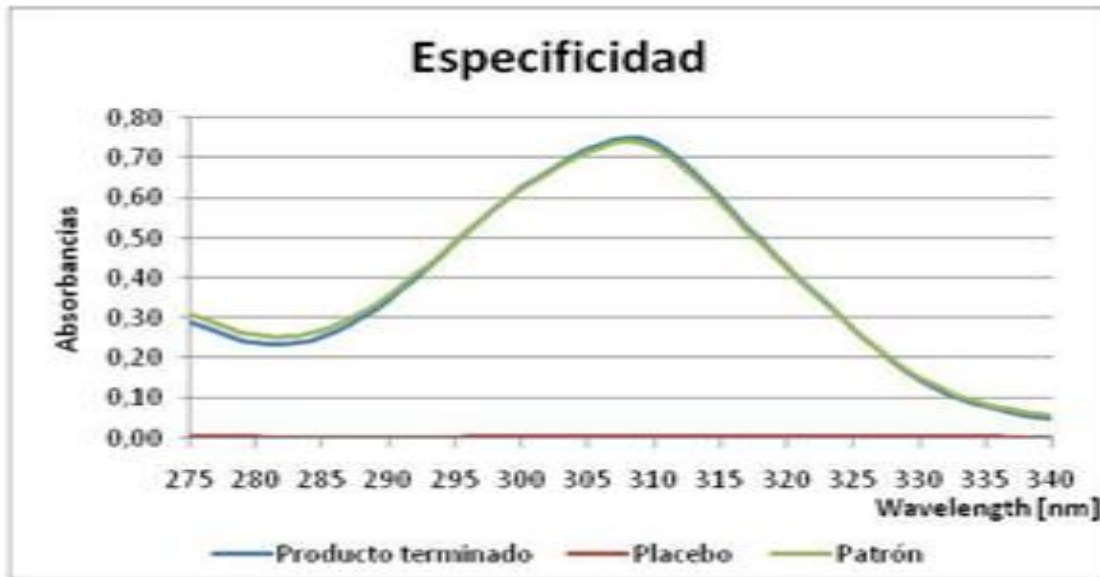


Figura 1. Estudio de especificidad

En la tabla 5, se muestran los resultados obtenidos para la cuantificación del IFA en el lote 15003 analizados por el método UV y el método de referencia por CLAR.

Tabla 5. Comparación de métodos

Muestras		Contenido de Albendazol (%)	
CLAR		UV	
1	100,66	100,13	
2	100,77	99,41	
3	99,34	99,45	
4	99,89	98,09	
5	100,21	100,27	
6	100,11	100,41	
X media (%)	100,16	99,62	
DS (%)	0,478	0,787	
CV (%)	0,477	0,789	
t calculada = 1,17			
t tabulada (11;0,05) = 2,20			

DISCUSIÓN

Desarrollo del método analítico por espectrofotometría UV

La absorción de las radiaciones ultravioletas (UV), visibles (VIS) e infrarrojas (IR) depende de la estructura de las moléculas y es característica para cada sustancia química (12, 13, 14). En la molécula del albendazol la presencia de grupos cromóforos: anillos aromáticos y dobles enlaces condicionan que se pueda aplicar este tipo de análisis.

La espectrofotometría UV-visible es un método de análisis generalmente utilizado en la industria farmacéutica para el control de la calidad del producto terminado debido a que es un método rápido y sencillo que no demanda de amplios recursos y que representa una reducción considerable de tiempo y de costos.

La adaptación del método para la identificación del albendazol en suspensión oral propuesto en la USP 36 (7), requirió cambios mínimos para su aplicación en análisis cuantitativo; ya que se mantuvo el mismo disolvente. Los excipientes insolubles, se removieron con ayuda de filtración, garantizando una muestra de transparencia suficiente para permitir el paso de la luz UV. Se fijó una concentración de trabajo de 0,01mg/mL donde la respuesta analítica (absorbancia) se mantuvo en el rango recomendado.

Validación del método analítico

La armonización de las regulaciones vigentes tanto a nivel nacional (8, 15) como internacional (6, 7, 11, 16, 17), garantizan que coincida la selección de los parámetros cuando se define el mismo alcance para la validación del método. En este caso se ubica en la categoría I de la USP (7) que corresponde con los métodos para determinación de contenido o potencia en las regulaciones nacionales (8, 10).

Linealidad

Se evaluó la linealidad del sistema por la necesidad de demostrar el cumplimiento de la Ley de Lambert-Beer en el rango de trabajo. Como se trata del análisis de un producto terminado (pso), se debe adicionalmente comprobar la linealidad del método, que implica la presencia de los componentes de la matriz. En ambos casos se escogió el mismo intervalo (50,0 – 150,0 %).

Primeramente se obtuvieron las ecuaciones de las líneas rectas para ambos casos. Los coeficientes de correlación (r) reflejan el grado de relación entre las variables X y Y, o lo que es lo mismo, concentración y respuesta. El coeficiente de correlación debe ser mayor o igual que 0,9990. Los resultados obtenidos reflejaron que existió una buena correlación entre las variables ya que se cumplió con esta condición.

El coeficiente de determinación (r^2) debe tener un valor $\geq 0,9800$. Como se pudo apreciar tanto en el estudio de linealidad del sistema, como con el de linealidad del método, se cumplió satisfactoriamente con este requisito.

Los factores de respuesta (f) relacionan los resultados (Y) y con la concentración (X). Los mismos deben ser semejantes entre sí y cercanos al valor de la pendiente (b). Es por ello que el coeficiente de variación de los factores de respuesta sirve como una expresión de linealidad. Se considera que valores superiores al 5,0 % indican poca linealidad (18, 19). Los resultados corroboraron que se cumplieron los parámetros establecidos. Además se obtuvo que los valores de Sb rel (%) fueron menores del 2,0 %, demostrándose la adecuada linealidad en ambos casos.

De igual forma en la prueba de significación estadística de la varianza de la pendiente, tal y como plantea Alpízar J.M en su Curso de validación de métodos de análisis (20), para valores más altos de la "t exp", la probabilidad de que la pendiente no sea nula es elevada, por tanto la sensibilidad del método es mayor. Al obtener resultados de t experimental de 249,358 para el sistema y 181,46 para el método se puede decir que la sensibilidad en este estudio fue alta.

Para la prueba de proporcionalidad, cuanto menor sea el valor de la "t exp", más próximo estará el intercepto de la recta del origen de coordenadas, lo que indica que el error sistemático del método es mínimo (si la recta no pasa por el origen de coordenadas significa que el método a evaluar se puede afectar por un error sistemático por defecto o por exceso según sea el signo de dicho valor) (8, 19).

Como se puede apreciar en la tabla 1, los valores de la t exp para ambos casos, fueron menores a los tabulados para 13 grados de libertad y $\alpha = 0,05$. Analizando el intervalo de confianza de los interceptos obtenidos en ambos casos se corroboró que se incluyó al cero, por lo que se consideraron resultados satisfactorios.

Exactitud

La exactitud indica la capacidad del método analítico para dar resultados lo más próximo posible al valor verdadero, o sea, es la diferencia entre el valor obtenido experimentalmente y el valor verdadero. Una diferencia grande significa que la exactitud es inadecuada y revela la existencia de un error sistemático que debe ser corregido.

La exactitud se expresa matemáticamente en forma de porcentaje de recuperación entre el valor hallado y el verdadero y debe cumplir con el criterio de tener un recobrado entre 97,0 y 103,0 % para el caso de los métodos espectrofotométricos. Los resultados obtenidos mostrados en la tabla 2, se encuentran dentro del rango establecido. En correspondencia para este tipo de método, se tolera un coeficiente de variación menor o igual al 3,0 %. Como se pudo observar el valor obtenido cumplió

ampliamente con este requisito. Puede apreciarse que t experimental fue menor que la t tabulada por lo que no existen diferencias significativas entre la recuperación media obtenida y el 100 %.

Por otra parte para determinar si el factor concentración tiene alguna influencia en los resultados, se utilizó la prueba de igualdad de varianzas. En este caso según la prueba G de Cochran el valor de la G experimental fue menor que el valor tabulado, lo cual significó que las varianzas de las concentraciones utilizadas fueron equivalentes, o dicho de otra manera, que el factor concentración no influyó en la variabilidad de los resultados.

Precisión

La precisión de un método analítico expresa el grado de dispersión de los resultados obtenidos a partir de múltiples muestras provenientes de una muestra homogénea, o sea es la distribución de los valores analíticos alrededor de su media y evalúa la capacidad del método para dar resultados semejantes cuando se aplica repetidamente (8).

Los resultados se expresaron en términos de coeficiente de variación (CV), el cual debe ser menor del 3,0 % para métodos espectrofotométricos (18, 19). Se puede observar que el valor obtenido para la repetibilidad cumplió ampliamente con el rango establecido, reflejando la elevada precisión del procedimiento cuando se aplica repetidamente en las mismas condiciones de operación (analista, día, equipo).

Por otro lado, la precisión intermedia se utiliza para comprobar la precisión del método dentro del mismo laboratorio cuando se analiza en condiciones diferentes, es decir, analistas diferentes, días diferentes, equipos diferentes, etc. Además se evalúa si existen diferencias significativas entre los resultados para determinar la influencia de las posibles fuentes de variación.

Al igual que en la repetibilidad el coeficiente de variación de las determinaciones para los analistas y por días debe ser $\leq 3,0$ %. En la tabla 4, puede apreciarse que todos los CV cumplieron con lo establecido, con valores incluso inferiores al 1,0 %, lo cual fue indicativo de la escasa influencia de errores aleatorios cuando el procedimiento se repite en condiciones diferentes de operación.

Por otro lado, se puede apreciar que los valores calculados para los estadígrafos Fischer (F) y t de Student (t) fueron menores que los tabulados para $\alpha=0,05$, lo que demostró que ninguno de los factores estudiados (días, analistas) tuvieron un efecto estadísticamente significativo sobre los resultados analíticos.

El conjunto de los resultados obtenidos permitió afirmar que el método fue suficientemente preciso en correlación con lo planteado en el anexo I. Buenas Prácticas de Laboratorio: Validación de métodos analíticos.

Especificidad

La evaluación de la especificidad se realizó para demostrar que el método espectrofotométrico desarrollado era capaz de dar respuesta inequívocamente con el IFA en presencia de los demás componentes de la formulación; para lo cual se comparó con un material de referencia bien caracterizado (SR). Este parámetro resulta de vital importancia en cualquier proceso de evaluación de métodos y constituye en muchas ocasiones la causa de rechazo de procedimientos de rutina al realizar cambios de matriz (18).

Se puede afirmar que tanto la sustancia de referencia química, como el producto terminado tuvieron absorbancias similares en el rango evaluado con máximos de absorción a $\lambda = 308$ nm, tal y como se plantea en la Farmacopea USP 36 (7). Los excipientes presentes en el pso desarrollado en la UEB Polvos para suspensiones orales de la Empresa Laboratorio Farmacéutico Roberto Escudero no producen interferencias, comprobándose que la técnica fue específica para el control de la calidad del producto terminado durante el proceso y recién elaborado.

Cabe destacar que este método solo se aplicará cuando no haya posibilidades de riesgo de contribuciones de los potenciales productos de degradación del IFA, pues cualquier interferente con cromóforos en su estructura, absorberían en el rango de interés analítico para el albendazol causando desviaciones en los resultados experimentales.

Comparación estadística entre el método desarrollado por Espectrofotometría UV y el método de referencia por CLAR

Desde el punto de vista estadístico no se observaron diferencias significativas entre las medias obtenidas para cada método y se cumplió con el criterio de aceptación establecido. Por otra parte el CV obtenido para cada método quedó dentro de los rangos establecidos ($\leq 3,0$ % para UV) y ($\leq 2,0$ % para CLAR). Estos resultados garantizan que se pueden emplear ambos métodos para el control de la calidad del producto terminado, lo que resulta una alternativa de gran importancia para la UEB donde se desarrolló este trabajo, ya que no se cuenta con equipos disponibles de CLAR para analizar como parte del control de rutina, cada lote liberado de Albendazol pso, una vez introducido a escala industrial.

CONCLUSIONES

Se estableció un procedimiento analítico por espectrofotometría UV simple y rápido para el control de calidad del producto albendazol polvo para suspensión oral.

El método fue válido según el objetivo con el cual se propone, ya que resultó específico frente a los restantes componentes de la matriz, lineal, exacto y preciso en el rango de 50 a 150%.

Los resultados obtenidos por el método espectrofotométrico desarrollado no fueron diferentes estadísticamente de los obtenidos con el método de oficial reportado por CLAR, por lo que puede ser aplicado para el control de la calidad del producto terminado.

Literatura Citada

1. OMS. Lista modelo de medicamentos esenciales. 15va edición. Marzo, 2007. p 8
2. Farmacopea Nacional Argentina VII Edición, Vol. I, 2003. pp. 52. versión electrónica.
3. Mendoza N. Farmacología Médica. Editorial Médica Panamericana. 2008 pp 689-690. ISBN 978-968-7988-44-3.
4. World Health Organization, Who Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, Who Technical Report Series, fortieth report, Geneva, Annex 7, 2006, pp. 358-413.
5. Lobenberg R y Amidon, G. L. Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards, Eur. J. Pharm. Biopharm., 50, 2000 pp 3-12.
6. Farmacopea de los Estados Unidos de América. United States Pharmacopeia. USP 30- NF 25. Vol.3. Rockville; The United States Pharmacopeial Convention; 2007, pp.1307. [versión electrónica]
7. Farmacopea de los Estados Unidos de América. United States Pharmacopeia. USP 36 – NF 31. Vol. 1. Rockville; The United States Pharmacopeial Convention; 2013. pp. 2568 [versión electrónica]
8. CECMED. Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos. Anexo I: Buenas Prácticas de Laboratorio: Validación de métodos analíticos. Cuba, 2013. pp. 4-5, 8, 12-13, 15-16 y 19.
9. British Pharmacopeia, Volumen I& II. Monographs: Medicinal and Pharmaceutical substance. Albendazole, 2013 pp. 33. [versión electrónica].
10. CECMED. Regulación 37; 2012. Buenas Prácticas de Laboratorio de Control de Medicamentos. Cuba, 2012 pp 33
11. ICH Q2 (R1). Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology, 2005.pp 10
12. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons, 2004. [versión electrónica].
13. British Pharmacopeia, Volumen I& II. Monographs: Medicinal and Pharmaceutical substance. Albendazole, 2009 pp. 162. [versión electrónica].
14. Jentoft F.C, Diffuse Reflectance IR and UV-vis Spectroscopy Fritz-Haber-Institut der Max-Planck-Gesells Chaft, Berlin, Alemania. 2004.
15. CECMED. Regulación 16; 2012. Buenas Prácticas de Fabricación de medicamentos. Cuba, 2012 pp 45 y 46

16. Riley, C; Rosanske, T. Development and Validation of Analytical Methods. Progress in Pharmaceutical and Biomedical Analysis. Part One: Basic Concepts, Chapter 1: Inter-laboratory Transfer. 2006.pp 3-13.
17. Guidance for Industry (Draft). Analytical procedures and methods validation. CBER and CDER. 2000.
18. 34. NC-ISO/IEC 17025. Requisitos generales para la competencia de los laboratorios de ensayo y calibración. Oficina Nacional de Normalización. Cuba, 2008 pp 14
19. Fernández A.; Rosales I. Segundo Taller Nacional de Validación. Folleto.2003.
20. Alpízar, J.M; González, H.M. Curso de validación de métodos de análisis. Universidad de la Habana, 2001.